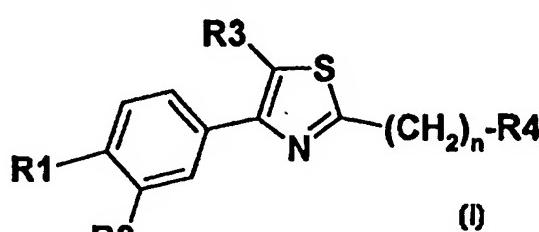


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 417/04, A61K 31/44, 31/495, C07D 417/06		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08844
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1998 (05.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04397			(72) Erfinder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US</i>): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1997 (13.08.97)			(72) Erfinder; und
(30) Prioritätsdaten: 196 34 409.3 26. August 1996 (26.08.96) DE 96113738.7 28. August 1996 (28.08.96) EP			(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BÄR, Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).
(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw.			(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS SELECTIVE INHIBITORS OF PDE-IV			
(54) Bezeichnung: THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBTOREN DER PDE-IV			
(57) Abstract			
Compounds having the formula (I), in which R1, R2, R3, R4 and n have the meanings given in the description, are new effective bronchotherapeutic agents.			
(57) Zusammenfassung			
Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4 und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.			
 <p style="text-align: right;">(I)</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonland						

THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBITOREN DER PDE-IV**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue Thiazol-Derivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In der japanischen Patentschrift JP 46-15935 werden substituierte 4-(Carboxyphenyl)thiazole und ihre Verwendung zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose, Magengeschwüren und Hypersekretion beschrieben. In den europäischen Patentanmeldungen EP 0 513 387 und EP 0 600 092 werden unter anderem 4-(substituiertes Phenyl)thiazolderivate und ihre Verwendung als Inhibitoren der Sauerstoffradikalfreisetzung durch Neutrophile beschrieben. Die Verbindungen werden daher als geeignet zur Behandlung akut entzündlicher Prozesse wie Ischämien und Reperfusionsschäden beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO94/12461 werden 4-substituierte Catecholdiether, die in 4-Position unter anderem mit Thiazolderivaten substituiert sind, und ihre Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase IV beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die neuen, nachfolgend näher beschriebenen Thiazol-Derivate, die sich von den vorveröffentlichten Thiazolen insbesondere durch die Substituenten am 4-Phenylring und durch die Substituenten in 2-Position des Thiazolrings unterscheiden, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase IV sind.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydro-naphthalinyloxy oder 2-Norbornanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenyl- oder Naphthyring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Purin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxy sulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,
- wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
- die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-5C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropoxy, Cyclobutoxy und Cyclopentyloxy.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Phenyl-1-4C-alkoxy steht für einen der oben genannten 1-4C-Alkoxyreste, der durch den Phenylrest substituiert ist. Beispielhaft genannt seien der Benzyloxy- und der Phenethoxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung sind Fluor, Chlor, Brom und Jod.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino-, der Ethylamino-, der Diethylamino-, der Propylamino- und der Isopropylaminorest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminocarbonyl-, der Dimethylaminocarbonyl- und der Ethylaminocarbonylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminosulfonyl-, der Dimethylaminosulfonyl- und der Ethylaminosulfonylrest.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest (-NH-CO-CH₃) genannt.

1-4C-Alcoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- (CH₃O-CO-) und der Ethoxycarbonylrest (CH₃CH₂O-CO-) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest ($\text{CH}_3\text{CO}-$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen 1-4C-Alkylcarbonylrest. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{CO-O}-$) genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für vorstehend genannte 1-4C-Alkylreste, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Beispielsweise seien der Hydroxyethyl- und der Hydroxymethylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylrest (CH_3SO_2-) genannt.

1-4C-Alkoxy sulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxysulfonyl- ($\text{CH}_3\text{O-SO}_2-$) und der Ethoxysulfonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-SO}_2-$) genannt.

Die Anknüpfung des Substituenten R4 an den Rest der Verbindungen der Formel I kann über jede geeignete Ringposition des Phenyl- oder Naphthylrings bzw. des Heterocyclus erfolgen, wobei die Anknüpfung der Heterocyclen nicht über ein Ringheteroatom erfolgt.

Beispielhaft für R4 seien die Reste Phenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 3-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 3,4-Diethoxyphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 3,4-Dibutoxyphenyl, 3,4-Dipropoxyphenyl, 3-Ethoxy-4-methoxyphenyl, 3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl, 3,4-Diacetoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 3-Methoxy-4-methylsulfonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxyphenyl, 4-Acetamido-3-fluorphenyl, 4-Acetamidophenyl, 4-Acetamidonaphthyl, 4-Acetamido-3-trifluormethoxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 4-Acetylphenyl, 2-Carba-moylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 2-Carboxy-4-methoxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 5-Indolyl, 4-Nitrophenyl, 4-Sulfonamidophenyl, 4-Sulfo-phenyl, Pyrimidin-2-yl, Thiophen-3-yl, Thiophen-2-yl, Pyrrol-2-yl, 2-Hydroxypyridin-3-yl, (Pyridin-N-oxid)-3-yl, 5-Acetyl-2-hydroxy-6-methylpyrid-3-yl, 5-Acetyl-2,4-dimethylpyrid-3-yl, 2-Chlorpyrid-3-yl, 2-Chlorpyrid-4-yl, 2-Chlorpyrazin-3-yl, Chinolin-3-yl, 2,6-Dihydroxy-4-methylpyrid-3-yl, 4-Nitropyrid-2-yl, Purin-6-yl, 2-Carboxypyrid-4-yl, 2-Ethoxycarbonylpyrid-4-yl, 6-Methylpyrid-2-yl, Pyrazin-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen

Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinäsüre, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Melamin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder

Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,
R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin und Pyrazin, wobei
R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxsulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 3-5C-Cycloalkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,

- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxy, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Methoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 durch R44 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R44 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,

n = 0 oder 1 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt mit Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH₂ darstellt, umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Welche Abgangsgruppen Y geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Verbindungen der Formel II ausgegangen, in denen Y die Bedeutung Halogen insbesondere Brom oder Chlor hat. Im übrigen erfolgt die Umsetzung auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. wie beschrieben in der EP 0 513 387 oder EP 0 600 092) in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und bei Reaktionszeiten zwischen einer Stunde und zwei Tagen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, cyclische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder gewünschtenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugte Basen die Verwendung finden sind Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Basen können dabei im äquimolaren Verhältnis (bezogen auf Verbindungen der Formel II) oder vorzugsweise im Überschuß zugesetzt werden.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielhaft sei die Herstellung von Carbonsäureamiden der Formel I aus den entsprechenden Carbonsäuren der Formel I genannt. Dazu können die Carbonsäuren der Formel I mit geeigneten Aminen in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist, umgesetzt werden. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid übergeführt. Als geeignete Amine die eingesetzt werden können seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin oder Ethylamin genannt. Beispielhaft sei auch die Herstellung von Carbonsäuren der Formel I aus entsprechenden Estern der Formel I erwähnt, beispielsweise durch Verseifung auf eine dem Fachmann bekannte Weise.

Gewünschtenfalls können auch erhaltene Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline, Benzimidazole und insbesondere Pyridine der Formel I in die entsprechenden N-Oxide oder deren Salze übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoësäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtern, Umdichten, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Verbindungen der Formel II, in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise erhalten werden, beispielsweise durch Chlorierung respektive Bromierung entsprechender Verbindungen der Formel II, worin Y die Bedeutung Wasserstoff hat. Alternativ können Verbindungen der Formel II, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, R3 Wasserstoff und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIa (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, mit Diazomethan und anschließender Behandlung mit HCl beziehungsweise HBr erhalten werden. Die Umsetzungen erfolgen im Übrigen beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, oder auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise.

Verbindungen der Formel IIa und Verbindungen der Formel II, worin R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y Wasserstoff bedeutet, sind entweder bekannt oder können auf be-

kannte Weise hergestellt werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der Formel II, in denen R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y Wasserstoff bedeutet, durch Umsetzung der Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R3 die oben angegebene Bedeutung hat, Y Wasserstoff bedeutet und X für eine geeignete Abgangsgruppe (z.B. Chlor, Brom oder 1-4C-Alkoxy) steht, mit Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, erhalten. Die Umsetzung erfolgt im übrigen durch dem Fachmann aus der Fachliteratur bekannte Methoden, zum Beispiel durch Friedel-Crafts-Acylierung.

Sind die Reste R1 und/oder R2 in Verbindungen der Formel V unter den Acylierungsbedingungen nicht stabil, können gewünschtenfalls Verbindungen der Formel V, in denen R1 und/oder R2 eine basenlabil geschützte Hydroxygruppe darstellt, als Ausgangsprodukte eingesetzt werden. Nach erfolgter Acylierung mit Verbindungen der Formel IV werden die Schutzgruppen entfernt und gewünschtenfalls aus den Verbindungen der Formel II, worin R1 und/oder R2 Hydroxy bedeutet, in einer dem Fachmann bekannten Weise die gewünschten Verbindungen der Formel II, worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, erhalten. Dies erfolgt in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Ethern bekannt ist, beispielsweise durch Alkylierung mit entsprechenden Alkylierungsmitteln (z.B. 1-4C-Alkylhalogenide etc.) oder durch Umsetzung mit entsprechenden Verbindungen der Formel R1-H und/oder R2-H (wobei R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben und wobei R1 und R2 nicht die Bedeutung Hydroxy hat) in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediethylester oder Azodicarbonsäurediisopropylester, z.B. so wie in den Beispielen beschrieben.

Welche Schutzgruppen geeignet sind, ist dem Fachmann bekannt. Als geeignete basenlabile Hydroxyschutzgruppe sei beispielsweise die Chloracetyl schutzgruppe genannt. Die Schutzgruppen werden entsprechend geeigneten, bekannten Standardmethoden angeknüpft bzw. entfernt (beispielsweise wie beschrieben von T.W. Green in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981).

Verbindungen der Formel V, in denen R1 die oben angegebene Bedeutung hat und R2 eine basenlabil geschützte Hydroxygruppe, zum Beispiel Chloracetoxy darstellt, Verbindungen der Formel V, in denen R2 die oben angegebene Bedeutung hat und R1 eine basenlabil geschützte Hydroxygruppe, zum Beispiel Chloracetoxy darstellt, oder Verbindungen der Formel V, worin R1 und R2 eine basenlabil geschützte Hydroxygruppe darstellen, werden in bekannter Weise ausgehend von Brenzkatechin gewonnen.

Die Verbindungen der Formel V, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, können ebenfalls in bekannter Weise ausgehend von Brenzkatechin erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel III, worin R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH₂ darstellt, sind entweder bekannt (z.B. aus der EP 0 513 387 oder EP 0 600 092) oder können auf analoge oder sonstige dem Fachmann bekannte Weise, zum Beispiel durch Addition von Schwefelwasserstoff an entsprechende Verbindungen der Formel III, worin Z Cyano (-CN) bedeutet, hergestellt werden [W. Christ, D. Rakow, S. Strauss, J. Heterocycl. Chem. 11, 397 (1974)].

Die Verbindungen der Formel III, worin Z Cyano bedeutet, können wie in der Literatur beschrieben [z.B. analog T. Savaie, T. Ishiguro, K. Kawashima, K. Morita; Tetrahedron Lett. 1973, 2121-2124] aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III, in denen Z Carbamoyl [-C(O)-NH₂] bedeutet, hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die erfindungsge- mäßen Verbindungen und die Ausgangsverbindungen können auf analoge Weise wie in den Beispie- len beschrieben hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), Tol. für Toluol, EA für Ethylacetat, PE für Petrolether, DMF für Dimethylformamid, CCl₄ für Tetrachlorkohlenstoff und THF für Tetrahydrofuran. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

BeispieleEndprodukte**1. 3-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin Hydrochlorid**

315 mg (1,0 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 138 mg (1,0 mmol) Thionicotinsäureamid werden in 10 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit verdünnter NaOH. Die organische Phase wird eingeengt und in 10 ml Ethanol aufgenommen. Durch Zusatz von 10 Tropfen konz. HCl werden 181 mg (46 %) der Titelverbindung erhalten. Schmp. 194°C.

2. 4-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin Hydrochlorid

630 mg (2,0 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 280 mg (2,0 mmol) Isothionicotinsäureamid werden in 20 ml Ethanol 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml 1 N NaOH versetzt und die Lösung mit 3 mal 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand in 10 ml Ethanol aufgenommen. Durch Zusatz von 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure erhält man 225 mg (29 %) der Titelverbindung. Schmp. 218°C (Zers.).

3. 2-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyrazin Hydrochlorid

1,0 g (3,2 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 446 mg (3,2 mmol) Pyrazin-2-thiocarboxamid werden in 20 ml Ethanol 2,5 h bei 60°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wird getrocknet und man erhält 690 mg (61 %) der Titelverbindung vom Schmp. 129-131°C.

4. 2-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl-methyl]-pyridin Dihydrochlorid

800 mg (2,55 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 390 mg (2,55 mmol) 2-Pyridinthioessigsäureamid werden in 15 ml Ethanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und die Lösung mit 3 mal 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgur-Säule (Tol./EA = 4:6) chromatographiert. Der Rückstand wird in 10 ml Diethylether aufgenommen und mit etherischer HCl versetzt. Man erhält 790 mg (72 %) der Titelverbindung vom Schmp. 182°C.

5. 3-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl-methyl]-pyridin Dihydrochlorid

1,0 g (3,2 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 485 mg (3,2 mmol) 3-Pyridinthioessigsäureamid werden analog zu Beispiel 4 in 20 ml Ethanol umgesetzt. Man erhält 570 mg (41 %) der Titelverbindung vom Schmp. 178-181°C.

6. 4-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl-methyl]-pyridin Dihydrochlorid

800 mg (2,55 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 390 mg (2,55 mmol) 4-Pyridinthioessigsäureamid werden analog zu Beispiel 4 in 15 ml Ethanol umgesetzt. Man erhält 540 mg (48 %) der Titelverbindung vom Schmp. 190-194°C.

7. 3-[4-(3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin

500 mg (1,38 mmol) α -Brom-3-(2-indanyloxy)-4-methoxy-acetophenon und 190 mg (1,38 mmol) Thionicolinsäureamid werden in 20 ml Ethanol 1,5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abgesaugt und über Kieselgel chromatographiert (Tol:Aceton = 9:1). Man erhält 227 mg (41 %) der Titelverbindung vom Schmp. 117-123°C.

8. 4-[4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-2-yl]-pyridin-2-carbon-säureethylester

313 mg (1 mmol) α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 210 mg (1 mmol) 2-Ethoxy-carbonyl-4-pyridinthiocarbonsäureamid werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 0,5 ml Triethylamin versetzt. Man röhrt 3 h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Man trocknet über MgSO₄, engt ein und kristallisiert den harzigen Rückstand aus 3 ml Ethanol. Es fallen 139 mg (31 %) der Titelverbindung vom Schmp. 84-88°C an.

Ausgangsprodukte**A. α -Brom-3-cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon**

11,7 g (50,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon und 8,4 g (100,0 mmol) NaHCO₃ werden in 100 ml CCl₄ vorgelegt und bei Siedetemperatur mit 3,1 ml (60,0 mmol) Brom in 15 ml CCl₄ unter Belichtung zugetropft. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt mit H₂O trennt

die organische Phase ab und trocknet über $MgSO_4$. Nach Kristallisation aus Cyclohexan erhält man 7,3 g (47 %) der Titelverbindung vom Schmp. 60-63°C.

B. α -Brom-3-(2-indanyloxy)-4-methoxy-acetophenon

Zu einem Gemisch von 7,16 g (25,4 mmol) 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-acetophenon und 4,3 g (50,7 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 70 ml CCl_4 werden in der Siedehitze und unter Belichtung 1,5 ml (30 mmol) Brom in 4,5 ml CCl_4 getropft. Nach 30 Min. Kochen am Rückfluß wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Tol.) erhält man 2,66 g (29 %) der Titelverbindung vom Schmp. 114°C.

C. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon

157 g (0,94 mol) 3-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon, 205 ml (1,89 mol) Cyclopentylbromid und 261 g (1,89 mol) K_2CO_3 werden in 500 ml DMF 1,5 h bei 80°C gerührt. Danach wird vom K_2CO_3 abfiltriert, das Filtrat scharf eingeengt und der Rückstand in 1,0 l Diethylether aufgenommen. Man wäscht mit 100 ml Wasser und 100 ml halbkonz. HCl und neutralisiert die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Aufkochen des Rückstandes in 2,0 l Petrolether unter Zusatz von 20 g Tonsil (Südchemie AG München). Nach Filtration kristallisieren 199 g (85 %) der Titelverbindung vom Schmp. 59-60°C.

D. 3-(2-Indanyloxy)-4-methoxy-acetophenon

Eine Lösung von 10,0 g (60 mmol) 3-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon, 10,6 g (78 mmol) 2-Indanol, 20,3 g (78 mmol) Triphenylphosphin und 11 ml (78 mmol) Azodicarbonsäurediethylester werden in 900 ml THF 1 h bei RT gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wird von ausgefallenem Triphenylphosphinoxid und Hydrazin-N,N'-dicarbonsäurediethylester abfiltriert und die Mutterlauge über Kieselgel (PE:EA = 8:2) chromatographiert. Man erhält 8,88 g (52 %) der Titelverbindung vom Schmp. 120-122°C.

E. 3-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon

1360 g (5,6 Mol) 3-Chloracetoxy-4-methoxy-acetophenon werden in einem Gemisch aus 3,4 l (19,2 Mol) 10%igem wässr. NH_3 , 1,5 l Methanol und 1,5 l Wasser suspendiert. Nach 2 h wird mit 1050 ml konz. HCl angesäuert, 1,0 l Ethylacetat zugesetzt und 10 Min. gerührt. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase 10 mal mit je 500 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt und der Rückstand in 2,0 l warmem Wasser (65°C) suspendiert. Beim Kaltrühren im Eisbad kristallisieren 157 g (93 %) der Titelverbindung vom Schmp. 90°C.

F. 3-Chloracetoxy-4-methoxy-acetophenon

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Tung et. al.; Yaoxue Xuebao 6 (1958) 164, 166; CA 1959, 14039.

G. 1-Chloracetoxy-2-methoxybenzol

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Mannich, Drauzburg; Arch. Pharm. 250 (1912), 536.

H. Pyrazin-2-thiocarboxamid

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Kushner et. al.; J. Amer. Chem. Soc. 74 (1952) 3617-3620.

I. 2-Pyridinthioessigsäureamid

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Gardner et. al.; J. Org. Chem. 19 (1954) 753.

J. 3-Pyridinthioessigsäureamid

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Gardner et. al.; J. Org. Chem. 19 (1954) 753, 755.

K. 4-Pyridinessigsäurethioamid

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Gardner et. al.; J. Org. Chem. 19 (1954) 753, 755.

L. 2-Ethoxycarbonyl-4-pyridinthiocarbonssäureamid

1,88 g (10,6 mmol) der Verbindung 2-Ethoxycarbonyl-4-pyridincarbonitril werden in 10 ml Pyridin und 2 ml Triethylamin gelöst. Man leitet 15 Min. Schwefelwasserstoff ein und lässt 16 h bei RT stehen. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer ges. NaHCO₃-Lösung verteilt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der

amorphe Rückstand wird aus 20 ml Ethanol umkristallisiert und man erhält 1,92 g (86 %) der Titelverbindung vom Schmp. 170-172°C.

M. 2-Ethoxycarbonyl-4-pyridincarbonitril

Die Synthese der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: G. Heinisch, G. Lötsch, Angew. Chem. 97 (1985) 694.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklysch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen- aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumormekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalfeld, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, folliculäre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektiler Dysfunktion oder Koliken der

Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfundungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfundungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfundungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhaftweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfundungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfundungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugs-

weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminal-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, *The neutrophil respiratory burst mechanism*. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)).

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesonders neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca²⁺; Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

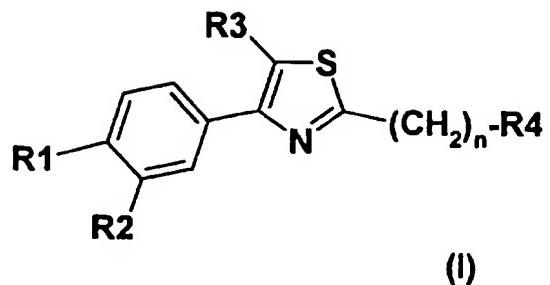
Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle 1

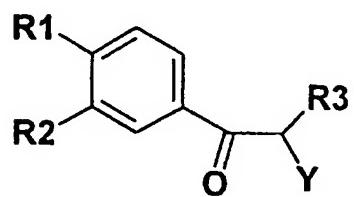
Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	-log IC ₅₀
1	7.91
2	8.06
7	7.95

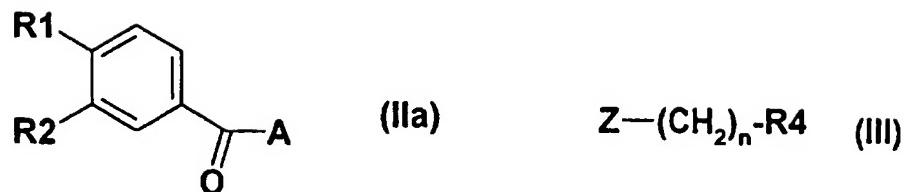
FORMELBLATT



(I)

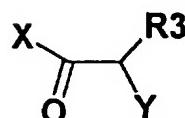


(II)

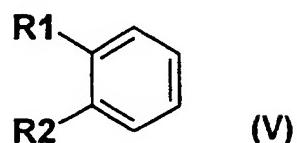


(IIIa)

(III)



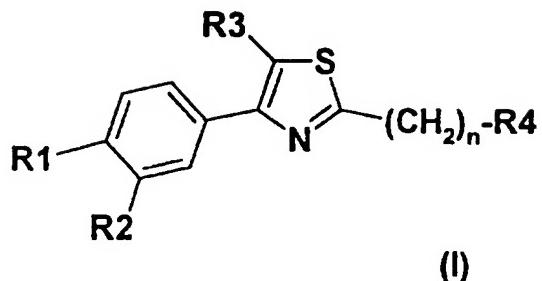
(IV)



(V)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydro-naphthalinyloxy oder 2-Norbornanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenyl- oder Naphthyrring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Purin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
n 0, 1 oder 2 bedeutet,
wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isooxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxsulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
 - R3 Wasserstoff bedeutet,
 - R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin und Pyrazin, wobei
 - R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxy, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
 - R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
 - R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
 - R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
- die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-5C-Cycloalkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxy, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 Methoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 durch R44 substituiertes Pyridin oder Pyrazin darstellt, wobei
- R44 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,
n 0 oder 1 bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/EP 97/04397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D417/04 A61K31/44 A61K31/495 C07D417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12461 A (PFIZER INC) 9 June 1994 cited in the application see claim 1 ---	1-10
A	EP 0 600 092 A (OTSUKA PHARM.CO.) 8 June 1994 cited in the application see claim 1 ---	1-10
A	EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARM CO.) 19 November 1992 cited in the application see claim 1 ---	1-10
A	EP 0 097 323 A (SCHERING CORP) 4 January 1984 see claim 1 ---	1-10
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 November 1997

26. 11. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Search Application No

PCT/EP 97/04397

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 411 718 A (SHELL INTERNATIONAL) 6 February 1991 see claim 1 ---	1-10
A	JP 07 215 952 A (OTSUKA PHARM.) 15 August 1995 See also Derwent WPI abstract 95-317459 from 1995, week 41 see example 43 ---	1-10
A	GB 1 248 070 A (SCIENCE UNION) 29 September 1971 cited in the application see claim 1 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.

PCT/EP 97/04397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B AU 5539694 A CA 2150812 A CN 1094028 A CZ 9501417 A EP 0672031 A FI 935379 A HU 65928 A JP 8501318 T NO 952178 A NZ 257955 A PL 309257 A ZA 9308978 A		14-11-96 22-06-94 09-06-94 26-10-94 15-11-95 20-09-95 03-06-94 28-07-94 13-02-96 01-08-95 28-05-96 02-10-95 01-06-95
EP 600092 A	08-06-94	AU 657413 B AU 4089593 A CA 2112987 A WO 9324472 A JP 6065222 A US 5639770 A		09-03-95 30-12-93 09-12-93 09-12-93 08-03-94 17-06-97
EP 513387 A	19-11-92	AU 656930 B AU 8936791 A CA 2074933 A WO 9209586 A JP 5051318 A US 5643932 A US 5677319 A		23-02-95 25-06-92 31-05-92 11-06-92 02-03-93 01-07-97 14-10-97
EP 97323 A	04-01-84	US 4528291 A AU 1593483 A JP 59016889 A US 4571402 A		09-07-85 05-01-84 28-01-84 18-02-86
EP 411718 A	06-02-91	JP 3081268 A US 5332753 A		05-04-91 26-07-94
JP 7215952 A	15-08-95	NONE		
GB 1248070 A	29-09-71	AT 289108 A		15-02-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inten. Search Application No

PCT/EP 97/04397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1248070 A		BE 743152 A	15-06-70
		CH 518300 A	31-01-72
		DE 1962493 A	18-06-70
		DK 122965 B	01-05-72
		FR 2026216 A	18-09-70
		NL 6917991 A,B	18-06-70
		SE 362077 B	26-11-73
		US 4001420 A	04-01-77
		US 3821237 A	28-06-74

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04397

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D417/04 A61K31/44 A61K31/495 C07D417/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 12461 A (PFIZER INC) 9.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-10
A	EP 0 600 092 A (OTSUKA PHARM.CO.) 8.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-10
A	EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARM CO.) 19.November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-10
A	EP 0 097 323 A (SCHERING CORP) 4.Januar 1984 siehe Anspruch 1 ---	1-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld O zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E" Alters Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4.November 1997

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

26. 11. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04397

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 411 718 A (SHELL INTERNATIONAL) 6.Februar 1991 siehe Anspruch 1 ---	1-10
A	JP 07 215 952 A (OTSUKA PHARM.) 15.August 1995 See also Derwent WPI abstract 95-317459 from 1995, week 41 siehe Beispiel 43 ---	1-10
A	GB 1 248 070 A (SCIENCE UNION) 29.September 1971 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Klasse des Altenzeichen

PCT/EP 97/04397

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B AU 5539694 A CA 2150812 A CN 1094028 A CZ 9501417 A EP 0672031 A FI 935379 A HU 65928 A JP 8501318 T NO 952178 A NZ 257955 A PL 309257 A ZA 9308978 A	14-11-96 22-06-94 09-06-94 26-10-94 15-11-95 20-09-95 03-06-94 28-07-94 13-02-96 01-08-95 28-05-96 02-10-95 01-06-95
EP 600092 A	08-06-94	AU 657413 B AU 4089593 A CA 2112987 A WO 9324472 A JP 6065222 A US 5639770 A	09-03-95 30-12-93 09-12-93 09-12-93 08-03-94 17-06-97
EP 513387 A	19-11-92	AU 656930 B AU 8936791 A CA 2074933 A WO 9209586 A JP 5051318 A US 5643932 A US 5677319 A	23-02-95 25-06-92 31-05-92 11-06-92 02-03-93 01-07-97 14-10-97
EP 97323 A	04-01-84	US 4528291 A AU 1593483 A JP 59016889 A US 4571402 A	09-07-85 05-01-84 28-01-84 18-02-86
EP 411718 A	06-02-91	JP 3081268 A US 5332753 A	05-04-91 26-07-94
JP 7215952 A	15-08-95	KEINE	
GB 1248070 A	29-09-71	AT 289108 A	15-02-71

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat... des Aktenzeichen

PCT/EP 97/04397

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1248070 A		BE 743152 A	15-06-70
		CH 518300 A	31-01-72
		DE 1962493 A	18-06-70
		DK 122965 B	01-05-72
		FR 2026216 A	18-09-70
		NL 6917991 A,B	18-06-70
		SE 362077 B	26-11-73
		US 4001420 A	04-01-77
		US 3821237 A	28-06-74